

PHỤ LỤC 1.17 THUỐC HÍT

Định nghĩa

Thuốc hít là các chế phẩm mà khi sử dụng thuốc sẽ được chuyển thành dạng hơi hoặc dạng khí dung để đưa dược chất vào phổi nhằm phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân.

Thuốc hít có thể ở dạng lỏng, bán rắn hoặc rắn, chứa một hoặc nhiều dược chất được hòa tan hoặc phân tán trong chất dẫn thích hợp. Tùy thuộc vào dạng bào chế, thuốc hít có thể chứa chất bảo quản và các tá dược khác như chất đẩy, đồng dung môi, chất độn, chất mang, chất trợ tan và chất ổn định, v.v. Các tá dược không được gây ảnh hưởng đến chức năng hoặc gây tổn thương, kích ứng niêm mạc đường hô hấp.

Thuốc hít dạng hỗn dịch hoặc nhũ tương phải dễ dàng phân tán đều khi lắc và duy trì được trạng thái phân tán đều đủ để phân liều chính xác.

Thuốc hít được đóng gói đa liều hoặc đơn liều.

Thuốc hít khi sử dụng được chuyển thành dạng khí dung (tiểu phân rắn hoặc giọt lỏng phân tán trong khí) bằng cách sử dụng một trong các thiết bị sau:

- Thuốc hít sử dụng thiết bị khí dung (nebuliser) - sau đây gọi là Thuốc hít khí dung.
- Thuốc hít sử dụng dụng cụ hít (inhaler) hay ống hít hoặc bộ hít, gồm các loại: Thuốc hít định liều có áp suất, thuốc hít định liều không có áp suất hoặc thuốc bột hít.

¹Thuốc hít đóng gói trong đồ đựng có áp suất thường là chế phẩm đa liều và có thể có các thành phần sau:

- Chất đẩy: có thể là khí hóa lỏng dưới áp suất hoặc khí nén hoặc chất lỏng có nhiệt độ sôi thấp. Khí hóa lỏng có thể là hợp chất fluor của hydrocarbon, hydrocarbon phân tử lượng thấp (như butan, propan); khí nén như carbon dioxyd, nitrogen, dinitrogen monoxyd. Có thể dùng hỗn hợp các khí này để tối ưu hóa luồng khí dung, đạt được áp suất, liều lượng và đặc tính phun xịt mong muốn.
- Đồ đựng: phải kín và chịu được áp suất bên trong, phải tương thích với các thành phần của thuốc. Đồ đựng có thể làm từ vật liệu kim loại, thủy tinh, nhựa hoặc kết hợp các vật liệu này.
- Dụng cụ hít/xịt: Gồm van giữ cho đồ đựng thuốc được kín khi không sử dụng và kiểm soát lượng thuốc giải phóng ra khỏi đồ đựng khi sử dụng. Đặc tính phun khí dung phụ thuộc vào loại thiết bị, đặc biệt là đường kính, số lượng và vị trí của các đầu lỗ phun. Một số van giải phóng thuốc liên tục, một số khác giải phóng một lượng thuốc xác định (van định liều) sau mỗi lần hít/xịt. Vật liệu làm van phải tương thích với thuốc.

Phân loại

Thuốc hít có thể được phân thành các loại như sau:

- Thuốc hít hóa hơi
- Thuốc hít khí dung (Thuốc hít sử dụng thiết bị khí dung)
- Thuốc hít định liều có áp suất
- Thuốc hít định liều không có áp suất
- Thuốc bột hít

Sản xuất

Thuốc hít có chứa chất bảo quản trong thành phần cần chứng minh sự cần thiết cũng như hiệu quả của chất kháng khuẩn được lựa chọn, sử dụng phương pháp thích hợp và tiêu chuẩn đánh giá quy định tại Phụ lục 13.8 Xác định hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản.

Phải áp dụng các biện pháp thích hợp trong toàn bộ quá trình sản xuất, đóng gói, bảo quản và phân phối thuốc hít nhằm đảm bảo độ nhiễm khuẩn của thuốc nằm trong giới hạn cho phép quy định tại Phụ lục 13.6 Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

Trong quá trình sản xuất thuốc hít đóng gói đa liều, phải đảm bảo yêu cầu độ đồng đều liều trong một đơn vị đóng gói và giữa các đơn vị đóng gói.

Phép thử đánh giá độ đồng đều liều trong một đơn vị đóng gói (intra-inhaler) được quy định trong yêu cầu chất lượng của từng loại thuốc hít trong phụ lục này.

Phép thử đánh giá độ đồng đều liều giữa các đơn vị đóng gói (inter-inhaler) được quy định dưới đây.

Độ đồng đều liều phân phối giữa các đơn vị đóng gói

Áp dụng phép thử đối với Thuốc hít đóng gói đa liều trừ khi có chỉ dẫn khác.

Chuẩn bị và sử dụng chế phẩm thuốc hít theo đúng hướng dẫn sử dụng.

Quy trình tham khảo: Định lượng 10 liều thuốc được lấy riêng biệt từ 10 đơn vị đóng gói, trong đó 3 liều là các liều đầu tiên của 3 đơn vị đóng gói, 4 liều là các liều ở giữa của 4 đơn vị đóng gói khác và 3 liều là các liều cuối của 3 đơn vị đóng gói còn lại. Xác định các liều ở giữa và cuối dựa trên Tổng số liều phân phối ghi trên nhãn

Có thể áp dụng một quy trình thử khác nếu chứng minh được sự phù hợp.

Ghi nhãn

Nhãn phải đáp ứng các quy định hiện hành.

Nếu thuốc hít có sử dụng chất bảo quản, cần ghi rõ tên chất bảo quản.

Nhãn thuốc hít cần ghi rõ:

- Liều phân phối (delivered dose) hay liều hít (liều xịt): là lượng thuốc thu được từ mỗi lần hít hay xịt thuốc, tùy theo chế phẩm, liều này có thể là liều được định sẵn (metered dose) hoặc là liều được chia trước (pre-metered dose), nếu được chứng minh là phù hợp.
- Số liều phân phối (hay số lần xịt thuốc) để tạo thành 1 liều khuyến cáo tối thiểu, nếu có.
- Tổng số liều phân phối (hay tổng số liều xịt) của một đơn vị đóng gói.

Thuốc hít hóa hơi

Thuốc hít hóa hơi là những chế phẩm dạng lỏng, bán rắn hoặc rắn để hít, thường được cho vào nước nóng khi dùng và hơi được tạo ra để hít. Các chế phẩm lỏng có thể là dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương.

Thuốc hít khí dung

Thuốc hít khí dung là các chế phẩm được chuyển thành dạng khí dung để hít bằng thiết bị khí dung.

Thiết bị khí dung tạo khí dung từ chất lỏng bằng cách sử dụng khí nén, sóng siêu âm, rây rung hoặc các phương pháp khác. Thiết bị này cho phép thuốc được hít vào phổi, được chất trong liều thuốc được giải phóng với tốc độ thích hợp trong một khoảng thời gian kéo dài qua nhiều lần hít liên tục, dưới dạng các tiểu phân/giọt có kích thước phù hợp để lắng đọng ở phổi.

Thiết bị khí dung có thể được kích hoạt bằng hơi thở hoặc bằng các biện pháp khác để đồng bộ hóa hoặc điều chỉnh hoạt động của thiết bị khí dung theo nhịp thở của bệnh nhân.

Thuốc lỏng để tạo khí dung

Thuốc lỏng để tạo khí dung có thể là dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương.

Thuốc có thể ở dạng đậm đặc và được pha loãng với lượng dung môi phù hợp theo hướng dẫn trước khi sử dụng.

pH của thuốc lỏng để tạo khí dung nằm trong khoảng từ 3 đến 10.

Thuốc lỏng để tạo khí dung được đóng gói đa liều có thể chứa chất bảo quản ở nồng độ thích hợp trừ trường hợp chế phẩm có đặc tính tự kháng khuẩn.

Thuốc lỏng để tạo khí dung được đóng gói đa liều nhưng không chứa chất bảo quản và cũng không có đủ đặc tính kháng khuẩn phải vô khuẩn và đựng trong đồ đựng chống nhiễm vi sinh vật trong suốt quá trình bảo quản và sử dụng.

Thuốc lỏng để tạo khí dung được đóng gói đơn liều phải vô khuẩn và không có chất bảo quản, trừ khi các yêu cầu này đã được chứng minh là không cần thiết.

Trong quá trình sản xuất phải kiểm tra đánh giá một số yêu cầu về đặc tính của thuốc hít khí dung như tốc độ phân phối được chất, tổng lượng được chất được phân phối và phân bố kích thước tiểu

phân/giọt theo các phương pháp mô tả trong Phụ lục 11.12 Xác định đặc tính của thuốc hít sử dụng thiết bị khí dung. Có thể sử dụng các thiết bị và/hoặc quy trình khác khi có chứng minh là phù hợp. Các phép thử dưới đây áp dụng cho Thuốc lỏng để tạo khí dung, chuẩn bị chế phẩm theo đúng hướng dẫn sử dụng.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Thuốc lỏng để tạo khí dung được đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu của Phép thử độ đồng đều đơn vị liều. Phép thử này cũng có thể được thay thế bằng phép thử Độ đồng đều hàm lượng hoặc Độ đồng đều khối lượng được trình bày dưới đây khi được chứng minh là phù hợp. Phép thử này không áp dụng với thành phần dược liệu có trong thuốc.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, thuốc hít dạng nhũ tương hoặc hỗn dịch để tạo khí dung được đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu phép thử sau: sau khi lắc, lấy ra lượng thuốc nhiều nhất có thể trong mỗi đơn vị đóng gói và xác định hàm lượng thuốc trong mỗi đơn vị đóng gói bằng phương pháp phù hợp. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của Phương pháp 1, Phụ lục 11.2.

Độ đồng đều khối lượng

Thuốc hít dung dịch để tạo khí dung được đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu phép thử sau: Lấy 20 đơn vị đóng gói. Cân riêng biệt lượng thuốc được lấy ra nhiều nhất có thể từ mỗi đơn vị đóng gói. Xác định khối lượng trung bình. Không quá 2 đơn vị có khối lượng chênh lệch quá 10 % và không có đơn vị nào có khối lượng chênh lệch quá 20 % so với khối lượng trung bình.

Đánh giá khí động học của khí dung được tạo thành từ thiết bị khí dung

Với thuốc hít hỗn dịch để tạo khí dung, xác định khí động học của khí dung bằng thiết bị và quy trình được mô tả trong Phụ lục 11.12 Xác định đặc tính của thuốc hít sử dụng thiết bị khí dung. Có thể sử dụng các thiết bị và/hoặc quy trình khác nếu được chứng minh là phù hợp.

Bột pha thuốc lỏng để tạo khí dung

Bột pha thuốc lỏng để tạo khí dung là các chế phẩm thuốc rắn dùng để pha với một lượng dung môi theo hướng dẫn trước khi dùng.

Thuốc được đóng gói thành phẩm, khi hoàn nguyên sẽ nhanh chóng tạo thành dung dịch trong suốt hoặc hỗn dịch đồng nhất đáp ứng các yêu cầu chất lượng của Thuốc lỏng để tạo khí dung.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Bột pha thuốc lỏng để tạo khí dung được đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu của Phép thử độ đồng đều đơn vị liều. Phép thử này cũng có thể được thay thế bằng phép thử Độ đồng đều hàm lượng hoặc Độ đồng đều khối lượng được trình bày dưới đây khi được chứng minh là phù hợp. Phép thử này không áp dụng với thành phần dược liệu có trong thuốc.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, bột pha thuốc lỏng để tạo khí dung đóng gói đơn liều có hàm lượng dược chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng của 1 đơn vị liều, hoặc có khối lượng của 1 đơn vị liều nhỏ hơn hoặc bằng 40 mg phải đáp ứng yêu cầu của Phương pháp 1, Phụ lục 11.2. Đối với thuốc có từ 2 dược chất trở lên, chỉ yêu cầu thử độ đồng đều hàm lượng với thành phần dược chất nào có hàm lượng nhỏ như quy định ở trên.

Độ đồng đều khối lượng

Bột pha thuốc lỏng để tạo khí dung được đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu phép thử sau: Lấy 20 đơn vị đóng gói. Cân riêng biệt lượng thuốc được lấy ra nhiều nhất có thể từ mỗi đơn vị. Xác định khối lượng trung bình. Không quá 2 đơn vị có khối lượng chênh lệch quá 10 % và không có đơn vị nào có khối lượng chênh lệch quá 20 % so với khối lượng trung bình. Phép thử này không cần thực hiện nếu đã tiến hành thử Độ đồng đều hàm lượng cho tất cả các dược chất.

Thuốc hít định liều có áp suất

Thuốc hít định liều có áp suất là các dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương để hít được đựng trong đồ đựng có van định liều và chịu áp lực tạo ra bởi chất đẩy thích hợp, chất đẩy có thể đóng vai trò như một dung môi.

Liều phân phối (liều xịt) là liều thuốc được giải phóng ra từ mỗi lần xịt. Đối với một số chế phẩm, liều phân phối ghi trên nhãn là liều được định sẵn. Liều được định sẵn thường được xác định bằng cách cộng lượng thuốc lắng đọng trên dụng cụ hít vào liều phân phối. Liều được định sẵn cũng có thể được xác định trực tiếp.

Quá trình sản xuất phải kiểm soát kích thước các hạt khí dung sao cho một tỷ lệ thuốc thích hợp lắng đọng được trong phổi. Các đặc tính của tiểu phân mịn của thuốc hít định liều có áp suất được xác định theo Phụ lục 11.11 Đánh giá khí động học các tiểu phân của dạng thuốc hít.

Các phép thử dưới đây áp dụng cho thuốc hít định liều có áp suất. Với chế phẩm được kích hoạt bằng hơi thở, các điều kiện thử có thể thay đổi để đảm bảo dụng cụ hít được kích hoạt khi thử nghiệm. Chuẩn bị và sử dụng dụng cụ hít theo đúng hướng dẫn dùng thuốc.

Độ đồng đều liều phân phối trong một đơn vị đóng gói

Thuốc hít định liều có áp suất thường được sử dụng theo cách để van ở vị trí phía dưới. Với loại thuốc hít hoạt động theo cách để van ở vị trí phía trên, sử dụng các phép thử tương đương để đảm bảo thu được đầy đủ liều phân phối.

Sử dụng thiết bị có khả năng giữ lại đầy đủ liều phân phối để định lượng.

Có thể sử dụng thiết bị như Hình 1.17.1 và quy trình thử như sau:

Thiết bị này bao gồm một đế đỡ màng lọc có giá đỡ dạng lưới hờ (ví dụ lưới bằng thép không gỉ), một ống thu mẫu được kẹp hoặc xoay ren để vận khí vào đế đỡ màng lọc và một bộ tiếp hợp ống ngậm để đảm bảo kín khí giữa ống thu mẫu và phần ống ngậm của dụng cụ hít. Sử dụng bộ tiếp hợp ống ngậm phù hợp để đảm bảo mặt trước phần ống ngậm của dụng cụ hít phải ngang bằng với mặt trước của ống thu mẫu hoặc thụt vào 2,5 mm trong ống thu mẫu.

Đầu nối chân không được kết nối với hệ thống bao gồm nguồn hút chân không và bộ điều chỉnh lưu lượng.

Nguồn hút chân không được điều chỉnh để hút không khí qua tất cả các bộ phận đã lắp ráp hoàn chỉnh, bao gồm màng lọc và dụng cụ hít đang thử nghiệm, ở mức 28,3 L/min ($\pm 5\%$). Khí phải được hút liên tục qua thiết bị trong suốt quá trình lấy mẫu để tránh thất thoát thuốc ra ngoài môi trường.

Đế đỡ màng lọc được thiết kế để chứa các đĩa chứa màng lọc có đường kính 25 mm. Màng lọc và các vật liệu khác được sử dụng để làm các bộ phận trong thiết bị thu mẫu phải tương thích với dược chất và dung môi được sử dụng để chiết dược chất ra khỏi màng lọc.

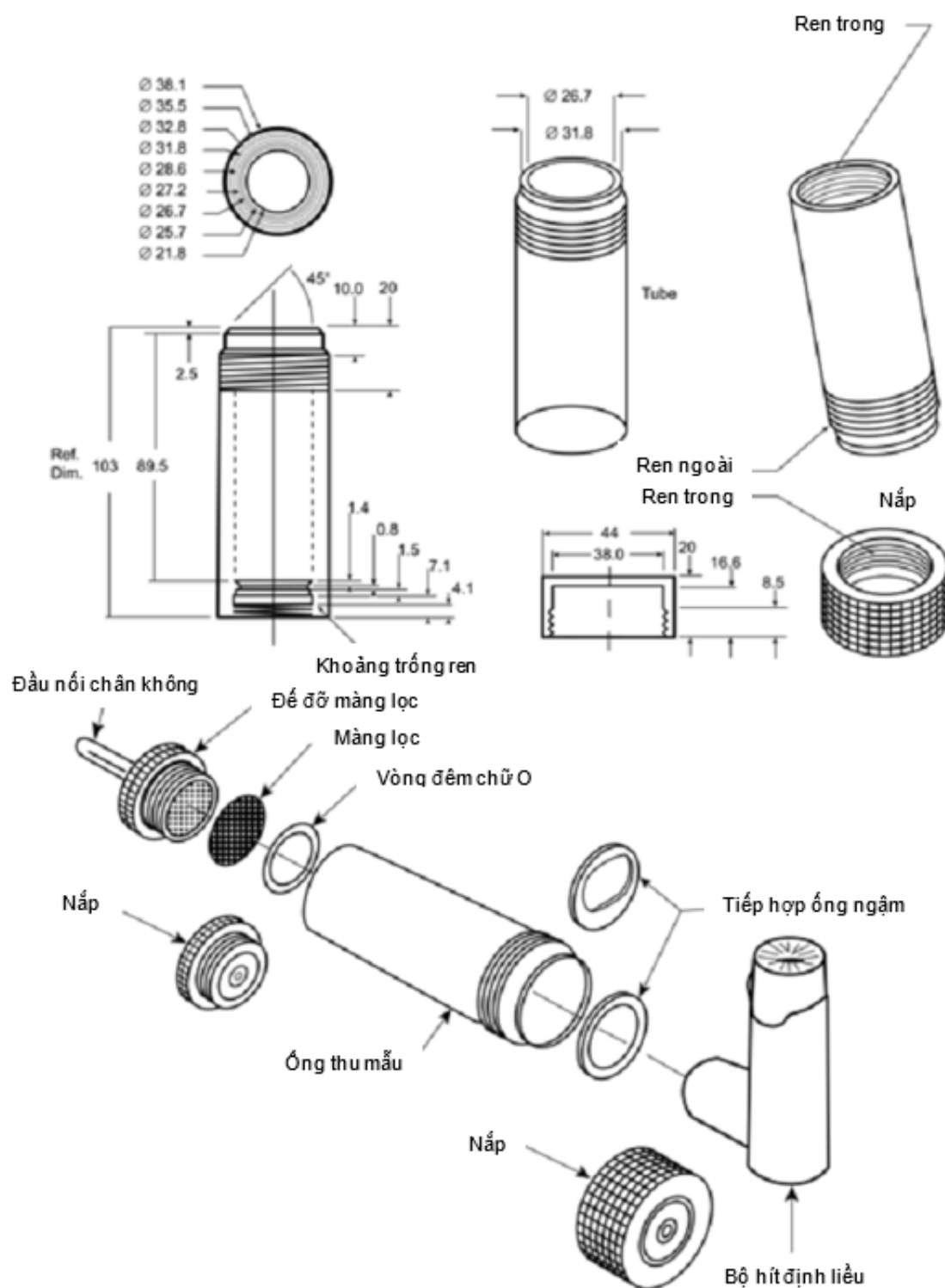
Một đầu của ống thu mẫu được thiết kế để gắn chặt màng lọc vào đế đỡ màng lọc. Khi lắp ráp, các mối nối giữa các bộ phận của thiết bị thu mẫu phải kín khí, để khi kết nối đế đỡ màng lọc với nguồn hút chân không, toàn bộ không khí được hút qua ống thu mẫu đều đi qua dụng cụ hít.

Trừ khi có chỉ dẫn khác trong hướng dẫn sử dụng, lắc dụng cụ hít trong 5 s và xịt bỏ 1 lần. Tiến hành xịt, nhấn giữ van trong thời gian đủ dài để đảm bảo xịt hết hoàn toàn, số lần xịt đủ để tạo thành 1 liều khuyến cáo tối thiểu. Định lượng dược chất trong liều thu được. Lặp lại quy trình trên với 2 liều nữa.

Xịt bỏ thuốc, đợi ít nhất 5 s giữa các lần xịt, cho đến khi còn lại ($n/2 + 1$) liều xịt, trong đó n là tổng số liều xịt ghi trên nhãn. Thu và định lượng 4 liều tiếp theo như quy trình được mô tả ở trên.

Xịt bỏ thuốc, đợi ít nhất 5 s giữa các lần xịt, cho đến khi còn lại 3 liều cuối. Thu và định lượng 3 liều cuối theo quy trình được mô tả ở trên.

Đối với chế phẩm có chứa nhiều hơn 1 dược chất, tiến hành thử Độ đồng đều liều phân phối của chế phẩm cho từng dung dược chất.



Hình 1.17.1 - Thiết bị thu mẫu cho thuốc hít định liều có áp suất
(Kích thước tính bằng mm)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, chế phẩm đạt yêu cầu của phép thử nếu kết quả định lượng của 9 trong số 10 liều có giá trị nằm trong khoảng 75 % đến 125 % giá trị trung bình của 10 liều và tất cả các liều đều có giá trị nằm trong khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều. Nếu có 2 hoặc 3 liều có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % nhưng trong khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều, lặp lại toàn bộ thử nghiệm trên với 2 đơn vị đóng gói nữa. Không quá 3 liều trong tổng số 30 liều được thử có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % và không có liều nào có giá trị nằm ngoài khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 30 liều. Trừ khi có chỉ dẫn khác, giá trị trung bình của các liều được thử phải nằm trong khoảng 85 % đến 115 % hàm lượng 1 liều công bố trên nhãn.

Lượng được chất ở dạng hạt mịn

Sử dụng thiết bị và quy trình được mô tả ở Phụ lục 11.11 Đánh giá khí động học các tiểu phân của thuốc hít (thiết bị C, D hoặc E) để xác định lượng được chất ở dạng hạt mịn.

Tổng số liều phân phối của một đơn vị đóng gói

Lấy 1 dụng cụ hít và xịt dần cho đến khi hết, khoảng thời gian giữa mỗi lần xịt ít nhất là 5 s. Ghi lại số liều đã xịt. Tổng số liều đã xịt từ chế phẩm thuốc hít không nhỏ hơn tổng số liều ghi trên nhãn (phép thử này có thể kết hợp với phép thử về Độ đồng đều liều).

Tỷ lệ rò rỉ

Lấy một số lượng chế phẩm thuốc hít phù hợp, ví dụ 1 dụng cụ hít, bỏ nhãn và ghi ngày giờ chính xác đến nửa giờ gần nhất. Cân chính xác dụng cụ hít và ghi lại khối lượng làm tròn đến miligam (m_1 , mg). Để dụng cụ hít ở tư thế thẳng đứng ở nhiệt độ $(25,0 \pm 2,0)^\circ\text{C}$ trong ít nhất 3 ngày, sau đó cân lại dụng cụ hít, ghi khối lượng (m_2 , mg) và ghi ngày giờ chính xác đến nửa giờ gần nhất. Xác định thời gian giữa hai lần cân (t) tính bằng giờ.

Tính tổng khối lượng hao hụt (mg) trong toàn bộ thời hạn sử dụng của dụng cụ hít (D - tính bằng tháng), sử dụng biểu thức sau:

$$\frac{m_1 - m_2}{t} \times D \times 730$$

Trừ khi có chỉ dẫn khác, chế phẩm đáp ứng yêu cầu của phép thử nếu tổng khối lượng hao hụt trong toàn bộ thời hạn sử dụng không quá 10 % (kl/kl) khối lượng thuốc danh định được đóng trong đồ đựng.

Thuốc hít định liều không có áp suất

Thuốc hít định liều không có áp suất là dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương được dụng cụ hít chuyển từ dạng lỏng thành dạng khí dung bằng cách sử dụng một hoặc nhiều tia chất lỏng, rung siêu âm hoặc các phương pháp khác. Thể tích chất lỏng cần chuyển thành khí dung được chia liều trước hoặc định liều bằng dụng cụ hít để liều phân phối từ dụng cụ hít có thể được hít vào trong một hoặc nhiều lần.

Thuốc hít định liều không có áp suất được đóng gói đa liều có thể chứa chất bảo quản ở nồng độ thích hợp trừ trường hợp chế phẩm có đặc tính tự kháng khuẩn.

Thuốc hít định liều không có áp suất được đóng gói đa liều, nhưng không chứa chất bảo quản và cũng không có đủ đặc tính kháng khuẩn phải vô khuẩn và đựng trong đồ đựng chống nhiễm khuẩn trong suốt quá trình bảo quản và sử dụng.

Thuốc hít định liều không có áp suất được đóng gói đơn liều phải vô khuẩn và không có chất bảo quản, trừ trường hợp các yêu cầu này đã được chứng minh là không cần thiết.

Quá trình sản xuất cần phải kiểm soát kích thước tiểu phân của khí dung hình thành để một tỷ lệ thuốc thích hợp lắng đọng được trong phổi. Các đặc tính của tiểu phân mịn của thuốc hít định liều không có áp suất được xác định theo Phụ lục 11.11 Đánh giá khí động học tiểu phân của dạng thuốc hít. Ngoài ra, có thể sử dụng phương pháp phân tích nhiễu xạ laser nếu được thẩm định phù hợp, đối chiếu với phương pháp mô tả ở Phụ lục 11.11 (thiết bị C, D hoặc E).

Các phép thử dưới đây áp dụng cho thuốc hít định liều không có áp suất. Với chế phẩm được kích hoạt bằng hơi thở, các điều kiện thử có thể thay đổi để đảm bảo dụng cụ hít được kích hoạt khi thử nghiệm. Chuẩn bị và sử dụng dụng cụ hít theo đúng hướng dẫn dùng thuốc.

Độ đồng đều liều phân phối trong một đơn vị đóng gói

Sử dụng thiết bị có khả năng giữ lại đầy đủ liều xịt để định lượng. Có thể sử dụng thiết bị được mô tả trong phép thử Độ đồng đều liều phân phối trong một đơn vị đóng gói của Thuốc hít định liều có áp suất.

Xịt thuốc vào thiết bị thu mẫu. Lặp lại số lần xịt đủ để tạo thành 1 liều khuyến cáo tối thiểu. Định lượng được chất trong liều thu được. Lặp lại quy trình với 2 liều nữa.

Xịt bỏ thuốc, cho đến khi còn lại $(n/2 + 1)$ liều xịt, trong đó n là tổng số liều xịt ghi trên nhãn. Thu và định lượng 4 liều tiếp theo như quy trình được mô tả ở trên.

Tiếp tục xịt bỏ thuốc, cho đến khi còn lại 3 liều cuối. Thu và định lượng 3 liều cuối theo quy trình được mô tả ở trên.

Đối với chế phẩm có chứa nhiều hơn 1 dược chất, tiến hành thử Độ đồng đều liều phân phối của chế phẩm cho từng dược chất.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, chế phẩm đạt yêu cầu của phép thử nếu kết quả định lượng của 9 trong số 10 liều có giá trị nằm trong khoảng 75 % đến 125 % giá trị trung bình của 10 liều và tất cả các liều đều có giá trị nằm trong khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều. Nếu có 2 hoặc 3 liều có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % nhưng trong khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều, lặp lại toàn bộ thử nghiệm trên với 2 đơn vị đóng gói nữa. Không quá 3 liều trong tổng số 30 liều được thử có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % và không có liều nào có giá trị nằm ngoài khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 30 liều. Trừ khi có chỉ dẫn khác, giá trị trung bình của các liều được thử phải nằm trong khoảng 85 % đến 115 % hàm lượng 1 liều công bố trên nhãn.

Có thể sử dụng thiết bị và quy trình thử khác, khi được chứng minh là phù hợp.

Lượng dược chất ở dạng hạt mịn

Sử dụng thiết bị và quy trình được mô tả ở Phụ lục 11.11 Đánh giá khí động học các tiểu phân của thuốc hít (thiết bị C, D hoặc E) để xác định lượng dược chất ở dạng hạt mịn.

Sử dụng quy trình tương tự như đối với thuốc hít có áp suất và điều chỉnh phương pháp phù hợp cho thuốc hít không có áp suất. Tùy thuộc vào các đặc tính của thuốc hít định liều không có áp suất, có thể phải kiểm soát độ ẩm tương đối và/hoặc nhiệt độ trong quá trình thử nghiệm.

Tổng số liều phân phối của một đơn vị đóng gói

Lấy 1 dụng cụ hít và xịt dần cho đến khi hết thuốc. Ghi lại số liều đã xịt. Tổng số liều đã xịt từ dụng cụ hít không nhỏ hơn số liều ghi trên nhãn (phép thử này có thể kết hợp với phép thử về Độ đồng đều liều phân phối).

Thuốc bột hít

Thuốc bột hít là chế phẩm dạng rắn để hít bằng dụng cụ hít bột.

Thuốc bột hít được đóng gói đơn liều hoặc đa liều. Thuốc bột hít có liều được chia trước dùng dụng cụ hít nạp bột hít đóng trong nang cứng hoặc dạng bào chế phù hợp khác. Thuốc bột hít định liều bằng dụng cụ có khoang chứa bột thuốc bên trong, tại đó mỗi liều sẽ được tạo ra bằng cơ chế đo lường bên trong dụng cụ hít.

Để thuận tiện cho việc sử dụng bột hít, các dược chất có thể được kết hợp với các tá dược thích hợp như chất mang.

Liều phân phối là liều được giải phóng ra từ dụng cụ hít. Đối với một số chế phẩm, liều ghi trên nhãn là liều được định sẵn hoặc liều được chia trước. Liều được định sẵn thường được xác định bằng cách cộng lượng thuốc lắng đọng trên dụng cụ hít với liều phân phối. Liều được định sẵn cũng có thể được xác định trực tiếp.

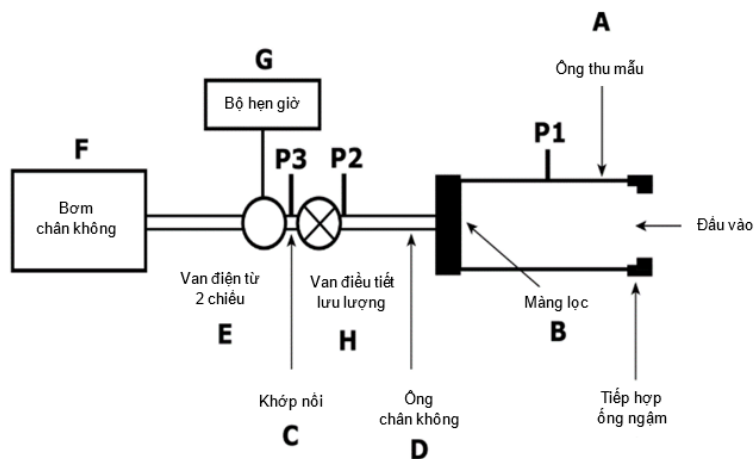
Quá trình sản xuất cần phải kiểm soát kích thước tiểu phân của khí dung để một tỷ lệ thuốc thích hợp lắng đọng được trong phổi. Đặc tính của các tiểu phân mịn của thuốc bột hít được xác định theo Phụ lục 11.11 Đánh giá khí động học các tiểu phân của dạng thuốc hít.

Các phép thử dưới đây áp dụng cho thuốc bột hít. Chuẩn bị chế phẩm và dụng cụ hít theo đúng hướng dẫn dùng thuốc.

Độ đồng đều liều phân phối trong một đơn vị đóng gói

Sử dụng thiết bị có khả năng giữ lại đầy đủ liều phân phối để định lượng.

Có thể sử dụng thiết bị thu mẫu được mô tả trong phép thử *Độ đồng đều liều phân phối trong một đơn vị đóng gói* của Thuốc hít định liều có áp suất với điều kiện kích thước của ống thu mẫu và màng lọc có thể đáp ứng được lưu lượng khí yêu cầu. Ống thu thích hợp được mô tả trong Bảng 1.17.1. Nối ống thu mẫu vào một hệ thống hút chân không theo sơ đồ mô tả trong Hình 1.17.2 và Bảng 1.17.1.



Hình 1.17.2 - Thiết bị để đánh giá Độ đồng đều liều phân phối của thuốc bột hít

Bảng 1.17.1 - Thông số kỹ thuật của thiết bị đánh giá dùng cho thuốc bột hít được mô tả trong Hình 1.17.2

Ký hiệu	Bộ phận	Mô tả
A	Ống thu mẫu	Có khả năng thu giữ đầy đủ liều phân phối, ví dụ: ống thu như mô tả trong Hình 1.17.1 với kích thước: đường kính trong 34,85 mm × chiều dài 12 cm (ví dụ: sản phẩm mã XX40 047 00, Millipore Corporation, Bedford, MA 01732, USA với ống thoát cải tiến, đường kính trong ≥ 8 mm, lắp vừa với màng lọc Gelman mã 61631) hoặc tương đương
B	Màng lọc	Màng lọc 47 mm, ví dụ: Màng lọc sợi thủy tinh A/E (Gelman Sciences, Ann Arbor, MI 48106, USA) hoặc tương đương
C	Khớp nối	Đường kính trong ≥ 8 mm, ví dụ: khớp nối kim loại ngắn, có nhánh đường kính nhỏ để gắn bộ phận P3
D	Ống chân không	Một đoạn ống thích hợp có đường kính trong ≥ 8 mm và thể tích bên trong 25 ± 5 ml
E	Van điện từ 2 chiều	Van điện từ 2 chiều, 2 cổng, có một lỗ cản khí tối thiểu với đường kính trong ≥ 8 mm và thời gian mở ≤ 100 ms. (ví dụ: loại 256-A08, Bürkert GmbH, D-74653 Ingelfingen hoặc tương đương)
F	Bơm hút chân không	Máy bơm phải có khả năng tạo ra lưu lượng khí cần thiết qua thiết bị đã được lắp ráp với dụng cụ hít qua bộ tiếp hợp ống ngậm (ví dụ: loại bơm mã hiệu 1023, 1423 hoặc 2565, Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI 49022, USA hoặc tương đương). Kết nối máy bơm với van điện từ 2 chiều bằng ống chân không và các khớp nối ngắn và/hoặc rộng (đường kính trong ≥ 10 mm) để giảm yêu cầu về công suất máy bơm.
G	Bộ hẹn giờ	Bộ hẹn giờ có khả năng điều khiển van điện từ 2 chiều trong khoảng thời gian cần thiết (ví dụ: loại G814, RS Components International, Corby, NN17 9RS, UK hoặc tương đương).

Ký hiệu	Bộ phận	Mô tả
P1	Vòi gắn áp kế	Đường kính trong 2,2 mm, đường kính ngoài 3,1 mm, ngang bằng với bề mặt bên trong của ống thu mẫu, ở giữa và không có gờ, cách đầu vào 59 mm. Vòi gắn áp kế P1 không bao giờ được mở thông với khí quyển. Chênh lệch áp suất được đo tại P1
P2 P3	Áp kế	Đo áp suất tuyệt đối.
H	Van điều tiết lưu lượng	Van điều tiết có C_v tối đa ≥ 1 , (ví dụ: loại 8FV12LNSS, Parker Hannifin plc., Barnstaple, EX31 1NP, UK hoặc tương đương).

Trừ khi có chỉ dẫn khác, xác định lưu lượng khí và thời gian thử bằng cách sử dụng ống thu mẫu, hệ thống hút chân không đã lắp ráp, áp kế vi sai và lưu lượng kế thể tích thích hợp đã được hiệu chuẩn dòng khí ra theo quy trình sau.

Chuẩn bị dụng cụ hít theo hướng dẫn sử dụng và kết nối với đầu vào của thiết bị thu mẫu bằng bộ tiếp hợp ống ngậm để đảm bảo kín khí. Sử dụng bộ tiếp hợp ống ngậm thích hợp để đảm bảo mặt trước phần ống ngậm của dụng cụ hít phải ngang bằng với mặt trước của ống thu mẫu. Kết nối một cổng của áp kế vi sai với điểm đọc áp suất P1 trong Hình 1.17.2 và để cổng còn lại mở thông với khí quyển. Bật bơm hút chân không, mở van điện từ 2 chiều và điều chỉnh van điều tiết lưu lượng cho đến khi chênh áp qua dụng cụ hít, hiển thị trên áp kế vi sai, là 4,0 kPa (40,8 cm H₂O).

Tháo dụng cụ hít và bộ tiếp hợp ống ngậm, không chạm vào van điều tiết lưu lượng, kết nối lưu lượng kế với đầu vào của thiết bị thu mẫu. Sử dụng lưu lượng kế đã được hiệu chuẩn để đo lưu lượng thể tích khí ra hoặc tính lưu lượng thể tích khí ra (Q_{out}) theo định luật khí lý tưởng. Đối với lưu lượng kế được hiệu chuẩn để đo lưu lượng thể tích khí vào (Q_{in}), sử dụng công thức sau:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

Trong đó:

P_0 : Áp suất khí quyển

ΔP : Độ sụt áp trên thiết bị đo

Nếu lưu lượng khí trên 100 L/min, chỉnh van điều tiết lưu lượng để lưu lượng khí đạt 100 L/min ($\pm 5\%$). Ghi lại lưu lượng thể tích khí ra khỏi đồng hồ và đây là lưu lượng thử nghiệm, Q_{out} , tính theo L/min. Xác định thời gian thử, T , tính bằng giây, là khoảng thời gian để hút được 4 L không khí từ phần ống ngậm của dụng cụ hít với mức lưu lượng khí Q_{out} .

Đảm bảo đạt đến dòng tới hạn trong van điều tiết lưu lượng bằng quy trình sau: Khi dụng cụ hít ở vị trí thử và hệ thống hút chân không vận hành ở mức lưu lượng khí Q_{out} , đo áp suất tuyệt đối ở cả hai phía của van điều tiết (tại các điểm đọc áp suất P2 và P3 trong Hình 1.17.2). Tỷ lệ $P3/P2$ nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 cho biết đã có dòng tới hạn. Nếu chưa đạt được dòng tới hạn, dùng máy bơm mạnh hơn và đánh giá lại lưu lượng khí thử.

Thuốc bột hít có liều được chia trước: Kết nối dụng cụ hít với thiết bị thu mẫu bằng bộ tiếp hợp ống ngậm để đảm bảo kín khí. Hút không khí qua dụng cụ hít theo các điều kiện đã được xác định trước. Lặp lại quy trình cho đến khi thu được liều khuyến cáo tối thiểu. Định lượng được chất trong liều thu được. Lặp lại quy trình trên với 9 liều nữa.

Thuốc bột hít định liều bằng dụng cụ: Kết nối dụng cụ hít với thiết bị thu mẫu bằng bộ tiếp hợp ống ngậm để đảm bảo kín khí. Hút không khí qua dụng cụ hít theo các điều kiện đã được xác định trước. Lặp lại quy trình cho đến khi thu được liều khuyến cáo tối thiểu. Định lượng được chất trong liều thu được. Lặp lại quy trình trên với 2 liều nữa. Tiếp tục hút bỏ thuốc cho đến khi còn lại $(n/2 + 1)$ liều phân phối trong đó n là tổng số liều phân phối ghi trên nhãn. Nếu cần, nắm tay vào dụng cụ hít để loại bỏ nguy cơ tích điện. Thu và định lượng 4 liều tiếp theo như quy trình được mô tả ở trên. Tiếp tục hút bỏ

cho đến khi còn lại 3 liều cuối. Nếu cần, nắm tay vào dụng cụ hít để loại bỏ nguy cơ tích điện. Thu và định lượng 3 liều cuối này theo quy trình được mô tả ở trên.

Đối với chế phẩm có chứa nhiều hơn 1 dược chất, tiến hành thử Độ đồng đều liều phân phối cho từng dược chất.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, chế phẩm đạt yêu cầu của phép thử nếu kết quả định lượng của 9 trong số 10 liều có giá trị nằm trong khoảng 75 % đến 125 % giá trị trung bình của 10 liều và tất cả các liều đều có giá trị nằm trong khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều. Nếu có 2 hoặc 3 liều có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % nhưng trong khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều, lặp lại toàn bộ thử nghiệm trên với 2 đơn vị đóng gói nữa. Không quá 3 liều trong tổng số 30 liều được thử có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % và không có liều nào có giá trị nằm ngoài khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 30 liều. Có thể nói rộng khoảng giới hạn chấp nhận này nếu được chứng minh là phù hợp nhưng giới hạn trên không được phép lớn hơn 150 % và giới hạn dưới không được phép nhỏ hơn 50 % giá trị trung bình của các liều được thử. Trừ khi có chỉ dẫn khác, giá trị trung bình của các liều được thử phải nằm trong khoảng 85 % đến 115 % hàm lượng 1 liều công bố trên nhãn.

Lượng dược chất ở dạng hạt mịn

Sử dụng thiết bị và quy trình được mô tả ở Phụ lục 11.11 Đánh giá khí động học các tiểu phân của dạng thuốc hít (thiết bị C, D hoặc E) để tính toán lượng dược chất ở dạng hạt mịn.

Tổng số liều phân phối của một đơn vị đóng gói với thuốc hít đa liều

Lấy 1 dụng cụ hít và hút bỏ từng liều, với mức lưu lượng khí đã định trước, cho đến khi hết thuốc. Ghi lại số liều đã lấy ra được. Tổng số liều lấy ra từ dụng cụ hít không nhỏ hơn tổng số liều phân phối công bố trên nhãn (phép thử nghiệm này có thể kết hợp với phép thử về Độ đồng đều liều phân phối).